

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) № de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction)

2.133.024

(21) № d'enregistrement national :  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.12107

## (15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.  
Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.  
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. — «Listes» n° 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : /dem (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés nicotiniques du probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

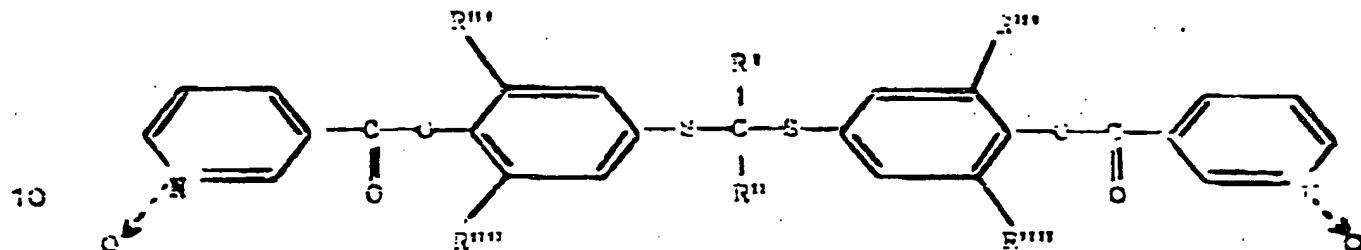
(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

71 12197

1  
2133024

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters d'uréids des acides nicotiniques et des bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale :

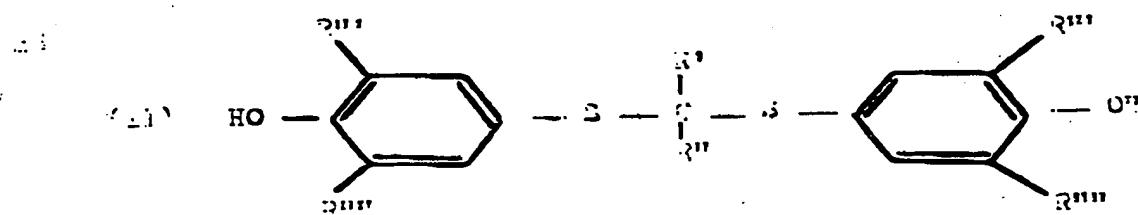


Dans cette formule, la fonction C=O peut être facultative;  
 R<sup>1</sup> représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;  
 R<sup>2</sup> représente un reste méthyle ou éthyle;  
 R<sup>3</sup> représente un reste tertio-aryle ou tertio-butylique;  
 R<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène.

Ces composés de l'invention possèdent des propriétés pharmaco-physiques hypertoniques stimulantes et hypolipidimétriques.

L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'hydride de l'acide nicotinique ou de son 1,4-désoxy sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule générale ci suivante :



où les variables R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> sont tels qu'ils ont été indiqués précédemment.

La réaction est effectuée, si ce désiré, dans un liquide inert servant de solvant ou non, ce ce par exemple, un hydrocarbure, un ether-arylique, un phénolycarbonate, un N,N-dialkylamido ou leurs dérivés en général. En préférence, à une température supérieure à celle de l'acide nicoïque, par exemple, celle du reflux du solvant ou support réactif.

Le produit de la réaction, en présence d'une base destinée à fixer l'uréide, est isolé et purifié dans la séparation de cette base suivant steps.

*C10C27*

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une urine tertiaire ou un hétérocycle non substitué, ces derniers sont à ajouter en partie ou en totalité au solvant des réactifs et réactives. On peut aussi utiliser la méthode de métallation préalablement décrite dans les paragraphes 5 et suivants ci-dessus.

### Exemple 1

#### Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

260 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 30 minutes; puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

### Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcide, conforme à la formule II, dans la réaction de 20 l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isoxylyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane  
 25

### Exemple 3

En remplaçant le chlorure de ricinoleïne par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyde de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 propane  
 30

71 12107

3

2133024

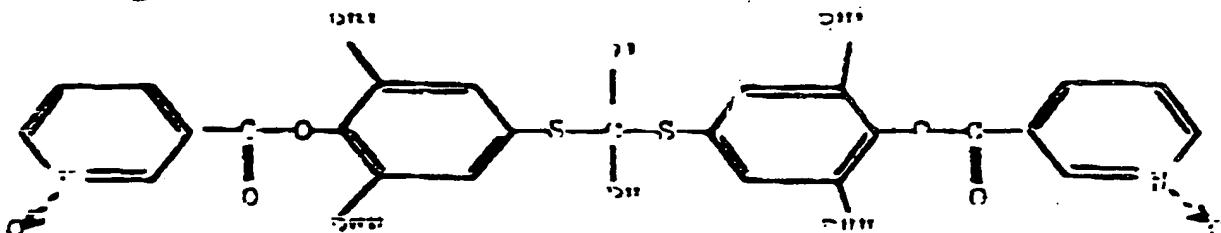
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 terticbutyl-5 phénylthio)-2,2  
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 terticbutyl-5 phénylthio)-1,1  
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 terticbutyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

~~CONFIDENTIAL~~REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle la fonction N-oxyde est facultative;

R<sup>1</sup> représente un reste alcoyle libérant ou un atome d'hydrogène;

R<sup>2</sup> représente un reste méthyle ou Et-CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R<sup>4</sup> représente un reste alcoyle libérant;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyloxy-1-tertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isoprroyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2

propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1

40 éthane

71 12107

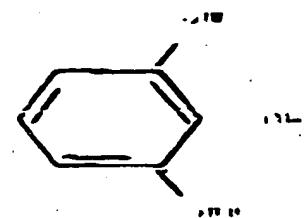
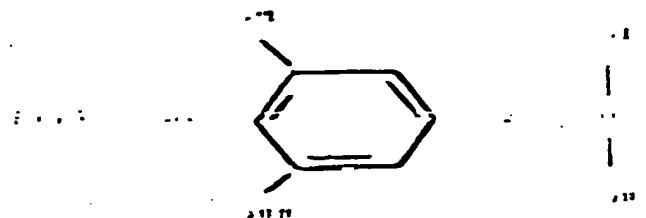
5

2133024

bis(2-oxo-3-phenylpropyl)alcool et de 1,3-bis(2-tertiobutyl-5-phénylthio)-2,2-diméthane

3°. Procédé de synthèse en considérant dans l'étape d'un halogénure ou d'un chlorure d'alcali la base utilisée pour la réaction de l'acide est un bis(2-oxo-3-phenylpropyl)alcool et non l'acide correspondant à la formule II.

10



4°. Dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> sont décrits dans la première revendication.

5°. Procédé conforme à la revendication 3 caractérisé par la présence dans le milieu réactionnel d'une base alcaline ou d'une amine tertiaire et d'un acide carboxylique.

6°. Procédé conforme à la revendication 3 caractérisé par l'absence d'un agent Oxydant ou d'un oxygéné du bis(2-oxo-3-phenylpropyl)alcool de formule II.

20